Histologische Untersuchungen über Veränderungen an der Lunge männlicher und weiblicher tragender Ratten nach Gabe von Partusisten[R], Dilatol[R], Fortecortin[R], Celestan[R], Decortilen[R].

Rainer Walz

1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523704_0038

Aus dem Zentrum der Morphologie
(Dr. Senckenbergische Anatomie)
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Histologische Untersuchungen über Veränderungen an der Lunge männlicher und weiblicher tragender Ratten nach Gabe von Partusisten R, Dilatol R, Fortecortin R, Celestan R, Decortilen R.

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin
des Fachbereichs der Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von

Rainer Walz

aus Kassel

Frankfurt am Main, 1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan : Prof. Dr. med. H. J. Müller

Referent : Prof. Dr. med. J. Winckler

Korreferent: Prof. Dr. med. dent. Windecker

Tag der mündlichen Prüfung : 19.01.83

Meinen Eltern in großer

Dankbarkeit gewidmet

ABSTRACT

WALZ, Rainer

Histologische Untersuchungen über Veränderungen an der Lunge männlicher und weiblicher tragender Ratten nach Gabe von Partusisten R, Dilatol R, Fortecortin R, Celestan R, Decortilen R

Es wurden die morphologischen Veränderungen im Lungenparenchym männlicher und weiblicher trächtiger SPF-Wistar-Ratten lichmikroskopisch untersucht nach Gabe von Tokolytika, Glukokortikoiden und beiden Stoffgruppen kombiniert. Dabei wurde mit Konzentrationen in klinischer, 5-fach und 10-fach höherer Dosierung gearbeitet.

Gewebestückchen aus der Peripherie der Lunge wurden mit Glutaraldehyd und Osmiumtetroxyd fixiert und dann in das Epoxyharz Araldit eingebettet. Von den Kunstharzblöckchen wurden dann semidünne Schnitte gefertigt, die bei 120-facher und 620-facher Vergrößerung durchmikroskopiert und fotografisch dokumentiert wurden.

Nichttherapierte schwangere Rattenweibchen zeigten ausnahmslos massive Abweichungen von der normalen Histologie der Lunge. Das Lungenparenchym war ungewöhnlich zellreich, außerdem kam es zu einem Alveolarkollaps. Bei der alleinigen Glukokortikoidtherapie verstärkten sich dann die vorhandenen pathologischen Befunde, eine Dosisabhängigkeit konnte dabei nicht gefunden werden. Bei der alleinigen Tokolytikatherapie fand sich dagegen eine Dosisabhängigkeit. Bei der kombinierten Therapie (Tokolyse und Membranprophylaxe) nahmen dann die pathologischen Befunde an Häufigkeit und Intensität weiter zu: Ödeme des interstitiellen Raumes, Vermehrung der vergrößerten Emphysembläschen, hyaline bis fibrinoide Niederschläge des interstitiellen Raumes. Bei den männlichen Ratten konnte festgestellt werden, daß sich das histologische Bild des Lungenparenchyms bei lichtmikroskopischer Betrachtung nach entsprechender Therapie nicht ändert.

Es zeigt sich also, daß das Lungenparenchym männlicher Ratten die verschiedenen Therapiearten weitgehend unbeschadet übersteht, während bei den weiblichen Ratten der durch die Schwangerschaft ohnehin schon stark vorbelastete Organismus mit einer Vermehrung der pathologischen Veränderungen in der Lunge reagiert.

INHALTSVERZEICHNIS

A. EINLEITUNG 1

B. MATERIAL UND METHODE 5

1. Versuchstiere
2. Pharmaka
3. Versuchsanordnung
4. Histologische Technik

C. UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE 12

I. Befunde bei histologischen Übersichtsaufnahmen (120-fach)

1. Vergleich nichtbehandelter männlicher Ratten mit nichttherapierten schwangeren Rattenweibchen
2. Wirkung der Glukokortikoidhormontherapie auf schwangere Rattenweibchen
3. Wirkung des Fortecortins ^{R} bei männlichen Ratten
4. Wirkung der Tokolytika
5. Untersuchung zur kombinierten Anwendung von Tokolytika und Glukokortikoidhormonen

II. Einzelbeobachtungen an den Präparaten durch Verwendung einer höheren Vergrößerung (620-fach)

1. Kontrolltiere
2. Vergleich männlicher und weiblicher Tiere
3. Feinstrukturelle Untersuchungen bei therapierten Rattenweibchen

D. ABBILDUNGEN 19

E. DISKUSSION 28

F. LITERATURVERZEICHNIS 33

A. Einleitung

Das Ziel der Perinatalmedizin ist die Senkung der perinatalen Mortalität und Morbidität (29). Diese sind bei Frühgeborenen höher als bei Neugeborenen normaler Schwangerschaftsdauer. Ein wichtiges Anliegen der Perinatalmedizin hat demnach die Verhütung von Frühgeburten zu sein, da der Anteil der Frühgeburten an der Neugeborenenmortalität 50-70 % beträgt (JUNG; 1975).

Eine Verlängerung der Schwangerschaftsdauer bei drohender Frühgeburt ist möglich durch sogenannte Tokolytika. Diese haben neben der erwünschten therapeutischen Wirkung häufig schädliche Nebenwirkungen auf den mütterlichen Organismus, vornehmlich durch ihre systemische Wirkung (MOSLER und ROSENBOOM, 1972; JUNG et. al. 1971).

Besonders in Verbindung mit den Glukokortikoid-Hormonen, die gleichzeitig bei der Tokolyse mit eingesetzt werden, wird außerdem immer häufiger von der Entstehung eines Lungenödems der Mutter berichtet. Entsprechende Fallberichte liegen vor von BENDER, GOECKENJAN, MEGER und MÜNTEFERING (1977), STUBBLEFIELD (1978), TINGA und AARNOUDSE (1979), BABENERD und FLEHR (1979), CONRADT, WEIDINGER und WIEST (1979).

Die kombinierte Behandlung der Schwangeren mit Tokolytika und Glukokortikoiden wurde eingeschlagen, um bei bestehender Unreife der Feten in der fetalen Lunge die Synthese der oberflächenaktiven Substanz (Surfactant) zu stimulieren, bei deren verhinderter und fehlerhafter Synthese nach der Geburt die Entstehung eines Membransyndroms zur Ausbildung kommt (GERNER; 1976). Klinische und tierexperimentelle Beobachtungen sprechen dafür, daß Tokolyse und Membranprophylaxe die Entstehung eines

Lungenödems des Mutterorganismus additiv begünstigen. Tierexperimentelle Studien liefern GERNER, HALBERSTADT und WINCKLER (1979), GROSPIETSCH, FENSKE und KUHN (1980), LÄMMLEIN (1981).

Die Ruhigstellung der Gebärmutter wird physiologischerweise durch das Gelbkörperhormon und das den Gelbkörper erhaltende luteinisierende Hormon der Hypophyse, durch Wirkstoffe der Plazenta, hauptsächlich wohl das Chorion-gonadotrope Hormon, durch Adrenalin und schließlich durch hypothetische Hemmstoffe der Frucht selber erreicht (KNÖRR; 1977). Ist dieses Gleichgewicht der natürlichen Hemmstoffe gestört und es droht somit eine Frühgeburt, dann sollten die Tokolytika zur Anwendung kommen.

Die pharmakologisch eingesetzten Tokolytika sind Spasmolytika, die direkt an der glatten Muskulatur angreifen, nach neuerer Vorstellung über Calcium als Schlüsselion (KNÖRR; 1977). Daneben kommen zum Einsatz Steroidhormone, Anaesthetica, Psychopharmaka (psychosedativ und spasmolytisch wirksam), heute aber besonders die betaadrenerg wirkenden Sympathomimetika (MOSLER und ROSENBOOM; 1972), wobei der eigentliche Wirkmechanismus ß-sympathomimetischer Substanzen noch nicht restlos geklärt ist (WARKENTIN; 1976).

Betamimetika: Die klassische Verbindung dieser Stoffgruppe ist das Isoproterenol (Aludrin ^{R}). Die tokolytische Wirkung ist wegen der raschen oxydativen Zerstörung flüchtig (MOSLER und ROSENBOOM; 1972). Verschiedene Verbindungen wurden inzwischen auf ihre tokolytische Wirksamkeit erprobt. Zu klinischer Bedeutung gelangten in den ersten Jahren der medikamentösen Wehenhemmung das Isoxsuprin (Duvadilan ^{R}) und das Nylidrin (Dilatol ^{R}) (MOSLER und ROSENBOOM; 1972). Das Isoxsuprin ist zur weiteren Anwendung nicht nach

Deutschland gelangt, weil kardiovaskuläre Nebenwirkungen die tokolytische Wirkung beeinträchtigten. In den Jahren 1961-1963 unternahmen SCHWALM und MOSLER erste Untersuchungen über die inhibitorische Wirkung des Dilatols R am Uterus und berichteten über die Ergebnisse 1964 (25). Nylidrin (Dilatol R) führte bei Versuchen in vitro am menschlichen Uterus zu einer Verminderung der Kontraktionsamplitude.

Weniger kardiale Nebenwirkungen als Dilatol R wies dann eine neue Substanz, Th 1165a, auf, eine Weiterentwicklung des Alupent R, das spätere Partusisten R (Fenoterol). Diese Substanz wurde daraufhin routinemäßig bei der drohenden Frühgeburt angewendet und zeigte sich bei der Tokolyse dem Dilatol R überlegen. Der tokolytische Effekt tritt bei einer intravenösen Dauertropfinfusion sofort ein und ist gut steuerbar (MOSLER und ROSENBOOM, 1972; KORDS, 1975).

Nebenwirkungen wie Unruhe, Muskelzittern, Hitzegefühl, Gesichtsrötung und Übelkeit, Anstieg der Pulsfrequenz bei Mutter und Kind halten sich in der Regel in vertretbarem Rahmen (7, 15, 17, 18, 25, 37).

Tokolytika haben außerdem die bei Schwangerschaftsgestosen günstige peripher durchblutungsfördernde Wirkung. Darüberhinaus werden die Beta-Stimulatoren in neuerer Zeit auch zur "intrauterinen Reanimation" angewendet, da eine fetale Hypoxie günstig beeinflußt wird (LEHMANN; 1977).

Wie eingangs angedeutet, hat trotz der erkennbar gewordenen Nachteile einer kombinierten Tokolyse und Membranprophylaxe die gleichzeitige Verabreichung von Glukokortikoiden ihre volle Berechtigung. Denn es erscheint unsinnig, die Dauer der Schwangerschaft zu verlängern, ohne Sorge dafür zu tragen, daß die Ausreifung der Organfunktionen des Feten voranschreitet.

Um die nun zur Tokolyse hinzutretenden Nebenerscheinungen des mütterlichen Organismus, wie z.B. das Lungenödem, gering zu halten, empfehlen GOESCHEN et al. (1981) möglichst kurz wirksame Kortikosteroide zu verwenden. An der spezifischen Wirkungen der Glukokortikoidhormone zur Verhinderung des Membransyndroms (synonym verwendet wird RDS = respiratory distress syndrome) besteht kein Zweifel. Ein RDS tritt bei unbehandelten Kindern signifikant häufiger auf als bei mit Betamethason vorbehandelten Neugeborenen (SCHWENZEL et al.; 1975). Auch SZABO et al. (1978) zeigen in ihren Untersuchungen eine erhöhte Häufigkeit des RDS bei nicht behandelten Kindern.

Angesichts der Mitteilungen über schädigende Wirkung der Tokolyse-Membranprophylaxe auf den mütterlichen Organismus erschien es sinnvoll, an Versuchstieren die Wirkung verschiedener Tokolytika und Glukokortikoidhormone einzeln und in Kombination zu untersuchen. Diese Untersuchung wurde durchgeführt an Wistarratten, wobei weibliche, trächtige und männliche Tiere in gleicher Weise therapiert und dann im Hinblick auf die Histologie der Lunge aufgearbeitet wurden. Die vorliegende Arbeit beschränkt sich auf den lichtmikroskopischen Aspekt und wurde ergänzt durch eine parallel durchgeführte Untersuchung, in der der ultrastrukturelle Aspekt der Veränderungen am Lungenparenchym nach entsprechender Behandlung untersucht wurde (LÄMMLEIN; 1981).

B. MATERIAL UND METHODE

B 1. VERSUCHSTIERE

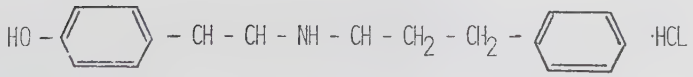
Verwendet wurden geschlechtsreife, männliche und weibliche, 3-4 Monate alte SPF-WISTAR-Ratten mit einem Durchschnittsgewicht von 375 g. Die weiblichen Tiere waren trächtig zu Beginn der Versuche und standen eine Woche vor dem Geburtstermin.

Die Tiere wurden bei 22 °C (± 2 °C) und Tageslicht im klimatisierten Tierstall gehalten. Sie erhielten ALTRUMIN R 1324 - Standarddiät und Wasser ad libitum.

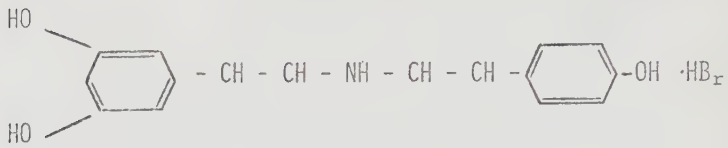
B 2. PHARMAKA

a) Als tokolytische Substanzen wurden die Betamimetika Dilatol R und Partusisten R verwendet.

Dilatol R : Die tokolytisch wirksame Substanz des Dilatols R ist das Bupheninhydrochlorid mit der Strukturformel (nach MOSLER und ROSENBOOM; 1972):



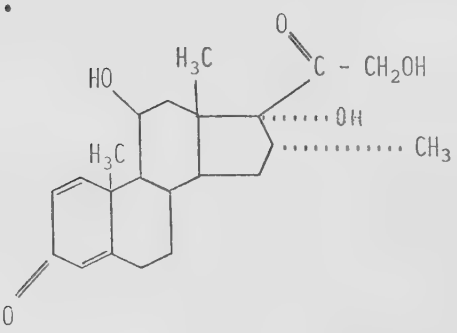
Partusisten ^{R} : Die tokolytisch wirksame Substanz des Partusistens ^{R} ist das Fenoterolhydrobromid mit der Strukturformel:



Diese Substanz wurde zunächst unter der Bezeichnung TH 1165a vertrieben. Die Halbwertzeit beträgt 36 Stunden (KORDS; 1975), somit ist das Partusisten als sehr gut steuerbar anzusehen. Fenoterol erregt β_2-Rezeptoren stärker als β_1-Rezeptoren (6).

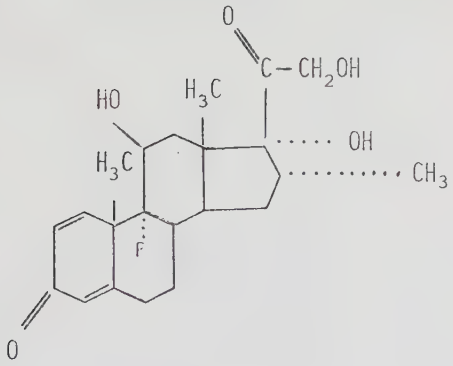
b) Als Glukokortikoide wurden Decortilen ^{R}, Fortecortin ^{R} und Celestan ^{R} verwendet.

Decortilen ^{R} : Der wirksame Bestandteil des Decortilens ^{R} ist das 16-Methylenprednisolon mit der Strukturformel:



Fortecortin ^{R} :

Die wirksame Substanz des Fortecortins ^{R} ist das Dexamethason (9α - Fluor - 16α - methyl-prednisolon) mit der Strukturformel (nach KUSCHINSKY und LÜLLMANN; 1981):



Celestan ^{R} :

Wirksamer Bestandteil ist hier das Betamethason. Die Strukturformel ist isomer zum Dexamethason: 9α - Fluor - 16ß-methyl-prednisolon (nach KUSCHINSKY und LÜLLMANN; 1981).

B 3. VERSUCHSANORDNUNG

Untersucht wurden die Wirkungen von Tokolytika und Glukokortikoiden als Prophylaxe des Membransyndroms, jeweils getrennt gegeben, bzw. in Kombination verabfolgt. Im einzelnen kamen zur Anwendung:

als Tokolytika:	Partusisten R
	Dilatol R
als Vertreter der Glukokortikoidhormone:	Celestan Solubile R
	Celestan Depot R
	Fortecortin R
	Decortilen R

Die Dosis orientierte sich an der in der Humanmedizin für Tokolyse und Membranprophylaxe üblichen:

Dilatol R	0,4 bis 0,8 mg/kg KG/die
Partusisten R	15 mg/kg KG/die
Decortilen R	1,0 bis 1,5 mg/kg KG/die
Fortecortin R	0,10 bis 0,16 mg/kg KG/die
Celestan R	0,08 bis 0,12 mg/kg KG/die

Folgende Versuchsgruppen wurden gebildet:

1. Weibchen

a) Partusisten R-behandelte Tiere
b) Dilatol R-behandelte Tiere
c) Celestan Solubile R-behandelte Tiere
d) Fortecortin R-behandelte Tiere
e) Partusisten R-und Fortecortin R-behandelte Tiere
f) Partusisten R- und Celestan Depot R-behandelte Tiere
g) Partusisten R- und Decortilen R-behandelte Tiere
h) Partusisten R- und Celestan Solubile R-behandelte Tiere
i) Dilatol R- und Fortecortin R-behandelte Tiere

2. Männchen

k) Fortecortin R-behandelte Tiere
l) Partusisten R- und Fortecortin R-behandelte Tiere.

Jede Versuchsgruppe bestand aus 5 Experimentaltieren.

In jeder Versuchsreihe (a - l) wurde die Wirkung der Pharmaka in

- klinischer Dosierung
- 5-fach höherer Dosierung und
- 10-fach höherer Dosierung

untersucht.

Die Versuchsanordnung entspricht im übrigen jener der Versuchsgruppen von Prof. Halberstadt und Frau Dr. Gerner im hiesigen Klinikum und dient der Vergleichbarkeit der von uns erhobenen Befunde mit denen der genannten Arbeitsgruppe.

Die Wirkstoffe wurden jeweils intraperitoneal verabfolgt. Die Tokolytika Partusisten ^{R} und Dilatol ^{R} wurden über 4 Tage gegeben. Tötung der Tiere am fünften Tag.

Die Glukokortikoidhormone wurden jeweils über 3 Tage intraperitoneal injiziert. Tötung der Tiere am fünften Tag des Versuchs.

Bei Kombinierter Tokolyse-Membranprophylaxe-Therapie wurden entsprechend die Tokolytika über 4 Tage hindurch injiziert, die Glukokortikoidhormone nur während der ersten 3 Tage. Tötung der Tiere am fünften Tag des Versuchs.

Die Injektionen erfolgten jeweils um 8.oo Uhr. Am 5. Versuchstag wurden die Tiere nachmittags um 14.oo Uhr durch i.p.-Injektion einer Überdosis (3-4 ml) Nembutal ^{R} (Pentobarbital) getötet. Die Gewebeentnahme geschah sofort nach Eintritt des Herzstillstandes und Eröffnung des Thorax.

B 4. HISTOLOGISCHE TECHNIK

Nach Eröffnung des Brustkorbs wurden peripher gelegene Lungenstückchen herausgenommen und entsprechend der Aufarbeitung des Gewebes für die Elektronenmikroskopie in der Kombinationsfixierung mit Glutaraldehyd und Osmiumsäure fixiert. Die Einbettung der Gewebe erfolgte in das Epoxyharz Araldit. Ausgewertet wurden Semidünnschnitte, die vom Ultramikrotom (der Fa. Reichert, Wien) durch Glasmesser vom Kunstharzblöckchen gewonnen wurden. Die in der Kombi-

nationsfärbung von Toluidinblau und Pyronin gefärbten Schnitte wurden bei 120-facher und 620-facher Vergrößerung durchmikroskopiert und fotografisch dokumentiert.

C. UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

C I. BEFUNDE BEI HISTOLOGISCHEN ÜBERSICHTSAUFNAHMEN (12o-fach)

C I. 1. Vergleich nichtbehandelter männlicher Ratten mit nichttherapierten schwangeren Rattenweibchen (Kontrolltiere)

Die schwangeren Ratten zeigen ausnahmslos massive pathologische Befunde in der Histologie der Lunge, wie wir sie bei männlichen Kontrolltieren nie beobachtet haben. Das Lungenparenchym der weiblichen Ratten ist ungewöhnlich zellreich. Die einzelnen Zelltypen, die dabei zu beobachten sind, werden unter C. II. eingehender beschrieben. Der Zellreichtum des Lungenparenchyms führt in den meisten Alveolen zum Alveolarkollaps, der regelmäßig begleitet ist von einer emphysematischen Auftreibung und Konfluenz anderer Lungenalveolen.

Die Erweiterung der interstitiellen Räume des Lungenparenchyms ist ganz auf die dort beobachtete Zellvermehrung zurückzuführen, während eine ödematöse Verquellung des Interstitiums nicht zu erkennen ist. Ödemflüssigkeit in den kollabierten Alveolen und überblähten Lungenabschnitten wird nicht beobachtet.

C I. 2. Wirkung der Glukokortikoidhormontherapie auf schwangere Rattenweibchen

Fortecortin ^{R} und Celestan ^{R} Solubile führen zum vermehrten Auftreten von überblähten Lungenabschnitten. Es muß offen bleiben, inwieweit diese relative Zunahme des von Emphysembläschen beanspruchten Raumes auch absolut gilt. Möglich ist auch, daß durch die eingeschlagene Therapie die vorher durch die eingewanderten Zellen vergrößerte Fläche des Interstitiums zurückgenommen wird.

Eine dosisabhängige Vermehrung der wahrscheinlich relativen Zunahme des Emphysemraumes ist nicht zu beobachten.

C I. 3. Wirkung des Fortecortins ^{R} bei männlichen Ratten

Vorangestellt werden muß, daß die männlichen Kontrolltiere im Gegensatz zu den weiblichen Kontrolltieren eine völlig normale und unauffällige histologische Struktur des Lungenparenchyms aufweisen.

Nach der Therapie mit Fortecortin ^{R} zeigt sich, daß das verwendete Kortikoid in vergleichbarer Dosierung keinen Einfluß auf das Lungenparenchym männlicher Ratten hat. Das bedeutet, daß auch bei der eingeschlagenen Therapie die Histologie des Lungengewebes völlig normal bleibt. Die bei den schwangeren Rattenweibchen beobachtete Wirkung von Celestan ^{R} und Fortecortin ^{R} greift demnach am durch die Schwangerschaft pathologisch massiv vorgeschädigten Parenchym dieser Tiere an.

C I. 4. Wirkung der Tokolytika

a. Dilatol R: führt bei schwangeren Rattenweibchen zu einer deutlichen Vergrößerung und Vermehrung vergrößerter Emphysembläschen. Diese Wirkung ist dosisabhängig (Zunahme der pathologischen Befunde bei höherer Dosierung).

b. Partusisten R: wirkt dagegen im Sinne einer Zellvermehrung des interstitiellen Raumes, über das "Normalbild" der schwangeren Rattenweibchen noch hinausgehend. Diese Wirkung ist bei der 5- oder 10-fach höheren als in der Klinik verwendeten Dosierung noch ausgeprägter.

Außerdem finden sich in einigen Alveolen Exsudate. Dagegen sind zahlreich hyaline bis fibrinoide Niederschläge des interstitiellen Raumes zu beobachten.

C I. 5. Untersuchung zur kombinierten Anwendung von Tokolytika und Glukokortikoidhormonen

a. Partusisten R und Fortecortin R:

Wir sehen auch hier eine Vergrößerung und Vermehrung der vergrößerten Emphysembläschen. Ferner ist ein Ödem des interstitiellen Raumes zu beobachten, besonders bei höherer Dosierung. Bevorzugt sind hierbei die peribronchialen und perivasalen Bindegewebsräume.

b. Partusisten R und Decortilen R :

Die histologischen Beobachtungen entsprechen den unter C I. 5. a. beschriebenen.

c. Partusisten R und Celestan R Depot bzw. Solubile :

Die Histologie entspricht auch hier der unter C I.5.a. beschriebenen. In einigen Präparaten sind in den polymorphen Zellhaufen des peribronchialen Raumes Gruppen heller Zellen besonders auffallend.

Differenzen im histologischen Bild zwischen der Wirkung von Celestan R Depot und Celestan R Solubile lassen sich nicht beobachten.

d. Dilatol R und Fortecortin R:

Die histologischen Befunde entsprechen denen unter C I.4.a.beschriebenen, werden jedoch hier schon bereits bei der klinischen Dosierung der Mittel deutlich sichtbar.

Unter C I. 5 (a-d) wurde bis jetzt die Wirkung der kombiniert angewendeten Pharmaka an schwangeren Rattenweibchen untersucht. Eine weitere Versuchsreihe wurde auch an männlichen Ratten durchgeführt.

e. Wirkung von Partusisten R und Fortecortin R auf das Lungenparenchym männlicher Ratten

Hier zeigt sich ebenso wie unter C I. 3., daß selbst die kombinierte Therapie der o.g. Pharmaka beim Männchen keinen Effekt hat. Das Lungenparenchym sieht völlig unverändert aus.

C II. EINZELBEOBACHTUNGEN AN DEN PRÄPARATEN DURCH VERWENDUNG EINER HÖHEREN VERGRÖSSERUNG (620-fach)

Diesen Beobachtungen wird die vielleicht enttäuschende Aussage vorangestellt, daß keinerlei feinstrukturelle Befunde zu verzeichnen sind, die als Wirkung eines spezifischen Präparates gedeutet werden können. Die massiven histologischen Lungenveränderungen durch die Schwangerschaft selbst ist der verwirrend große Befund, der durch die Behandlung mit den geprüften Pharmaka lediglich modifiziert wird.

II. 1. Kontrolltiere, weiblich

Die vielfach beschriebene Zellvermehrung des Lungenparenchyms ist zurückzuführen auf die Anwesenheit der verschiedensten Zelltypen: Wir finden im Interstitium Lymphocyten, Granulocyten, Plasmazellen und ferner auffällige, epitheloide Zellhaufen, gekennzeichnet durch ein sehr helles Cytoplasma. Außerdem zwei Formen von

Makrophagen: der eine Typ mit hellen, kräftig doppelbrechenden Granula (Schaumzellen), der zweite Typ mit kräftig basophilen Granula neben doppelbrechenden.

Die Zahl der Mastzellen im Lungengewebe dieser schwangeren, aber nicht therapierten Rattenweibchen ist höher als üblicherweise im Lungenparenchym.

Obwohl alles in allem das Bild einer chronischen Entzündung des Lungenparenchyms vorzuliegen scheint, ist doch auffällig, daß die Zahl der Lymphocyten eher gering ist, verglichen mit der Vielzahl anderer Zellspecies.

Die Granulocyten liegen sehr häufig in einer pyknotischen Form vor, das Cytoplasma erscheint dann merkwürdig überfärbt, die Granula mäßig scharf begrenzt.

C II. 2. Vergleich männlicher und weiblicher Tiere

Auch bei höherer Auflösung läßt sich kein deutlich von der Norm abweichender Befund als Wirkung eines der geprüften Pharmaka im Parenchym der Lunge männlicher Kontrolltiere ablesen. An dieser Stelle sei auf die Arbeit von LÄMMLEIN (1981) verwiesen, der elektronenmikroskopisch feststellen konnte, daß Fenoterolbehandelte Rattenmännchen doch Veränderungen in ihrem Lungenparenchym aufweisen, die sich aber bei gleichzeitiger Gabe von Dexamethason deutlich abschwächen. Auffällt in unseren Untersuchungen lediglich, daß bei kombinierter Anwendung von Partusisten ^{R} und Fortecortin ^{R} die Schaumzellen im Alveolarendothel sehr deutlich werden.

Bei den weiblichen Untersuchungstieren findet man dagegen eine verstärkte Abschilferung des respiratorischen

Epithels in Bronchien, Bronchioli und Bronchioli respiratorii. Auch hier lassen sich neben abgestoßenen Epithelzellen auffällig viele Schaumzellen beobachten, die damit ins Lumen des Atemwegsystems gelangt sind.

C II. 3. Feinstrukturelle Untersuchungen bei therapierten Rattenweibchen

Bei pharmakologisch behandelten Experimentaltieren bringt die Untersuchung bei höherer Vergrößerung keinen über unter C I. beschriebenen hinausgehenden Befund. Die histologischen Detail-Befunde wurden eingehend unter C II.1. und C II.2. beschrieben.

D. ABBILDUNGEN

Abb. 1 : Lungen männlicher Ratten

a - unbehandelt

b - behandelt mit Fortecortin ^{R} in klinischer Dosierung

c - behandelt mit Partusisten ^{R} und Fortecortin ^{R} in klinischer Dosierung

Vergrößerung : 120-fach

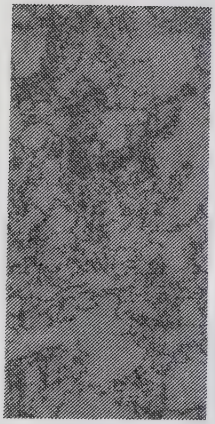


Abb. 1 a

Typische Histologie der Lunge mit schmalen Alveolarsepten und normal großen Alveolen

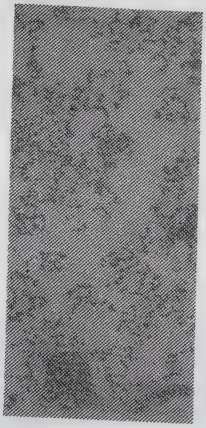


Abb. 1 b

Trotz Therapie keine Veränderung im Lungengewebe

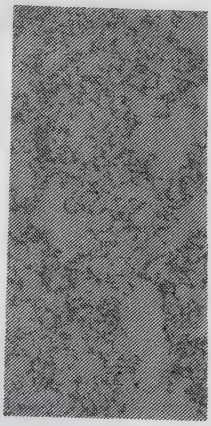
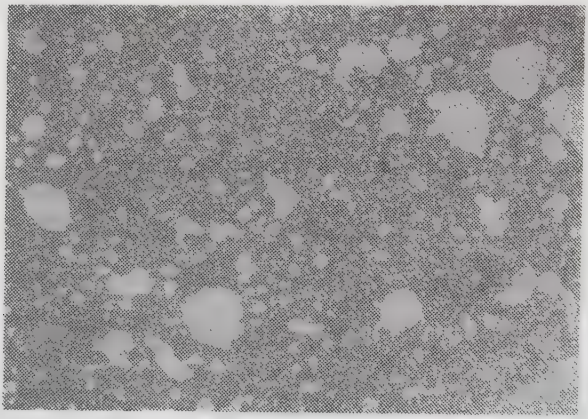


Abb. 1 c

Trotz kombinierter Therapie keine Veränderungen in der Lungenstruktur

Abb. 2: Lunge eines Rattenweibchens (eine Woche vor dem Geburtstermin), unbehandelt

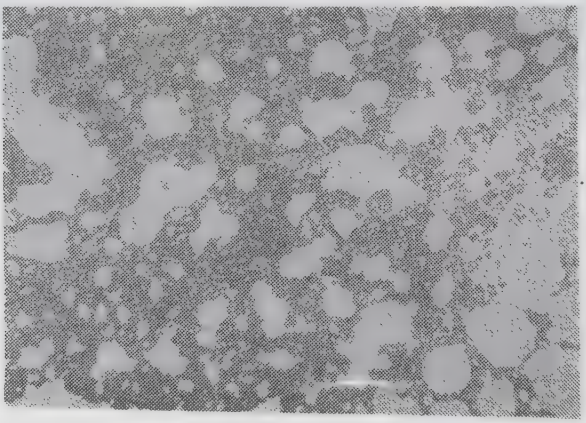
Vergrößerung : 120-fach



Alveolarkollaps durch massive Zellvermehrung im Lungenparenchym

Abb. 3: Lunge eines Rattenweibchens (eine Woche vor dem Geburtstermin), aus einer anderen Kontrollgruppe

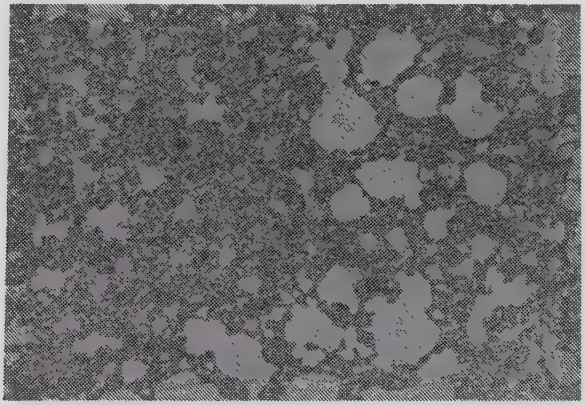
Vergrößerung : 120-fach



Neben der massiven Zellvermehrung des Interstitiums finden sich hier auch überblähte und konfluierte Alveolen.

Abb. 4: Lunge eines Rattenweibchens (eine Woche vor dem Geburtstermin), behandelt mit Partusisten ^{R} in klinischer Dosierung

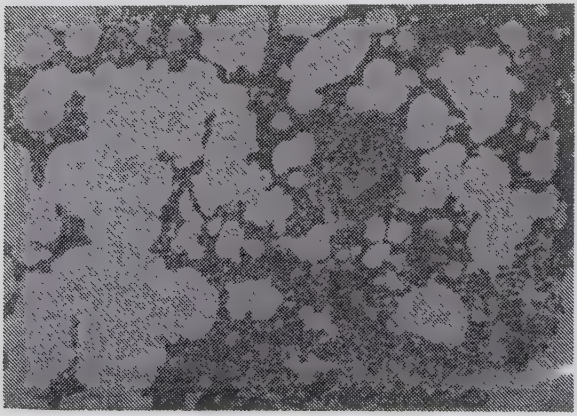
Vergrößerung : 120-fach



Veränderungen wie bei Abb.2 und 3. Im Vergleich zu Abb. 5 steht hier jedoch die massive Zellvermehrung im Vordergrund.

Abb. 5: Lunge eines Rattenweibchens (eine Woche vor dem Geburtstermin), behandelt mit Dilatol^{R} in klinischer Dosierung

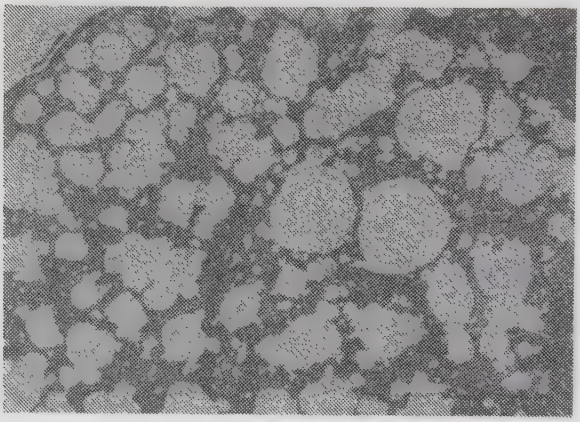
Vergrößerung : 120-fach



Im Vergleich zu Abb. 2, 3, 4 steht hier die Vergrößerung und Vermehrung der Zahl großer Emphysembläschen im Vordergrund.

Abb. 6: Lunge eines Rattenweibchens (eine Woche vor dem Geburtstermin), behandelt mit Dilatol R und Fortecortin R in 5-fach höherer Dosierung

Vergrößerung : 120-fach



Überblähte Alveolen und Zellvermehrung des interstitiellen Raumes, außerdem vereinzelt interstitielle Flüssigkeitsansammlung.

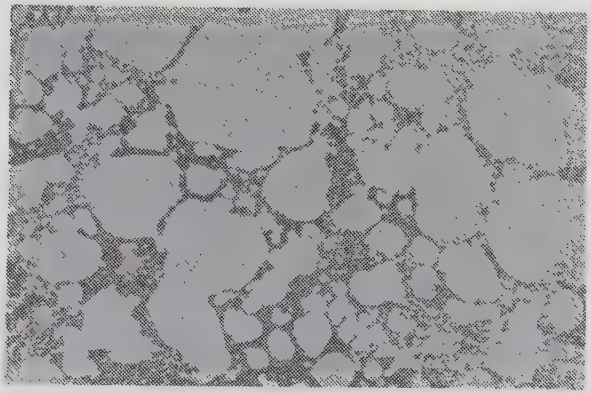
Abb. 7: Lunge eines Rattenweibchens (eine Woche vor dem Geburtstermin), behandelt mit Partusisten R und Fortecortin R in 5-fach höherer Dosierung

Vergrößerung : 120-fach

Neben der Emphysembläschen und Zellvermehrung finden sich auch hier interstitielle Flüssigkeitsansammlungen, am deutlichsten peribronchial und perivasal.

Abb. 8: Lunge eines Rattenweibchens (eine Woche vor dem Geburtstermin), behandelt mit Fortecortin ^{R} in 5-fach höherer Dosierung

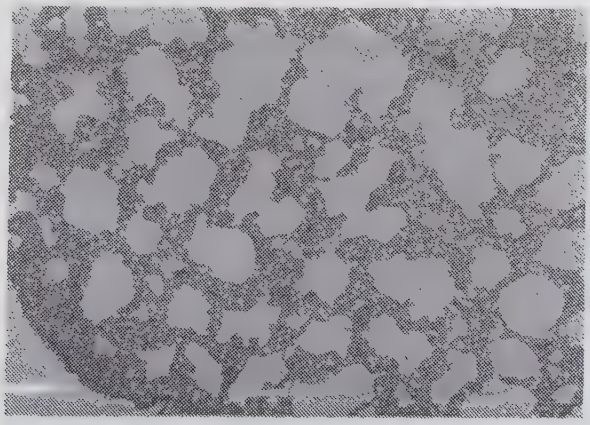
Vergrößerung : 120-fach



Im Vergleich zu Abb. 6 verminderte Fläche des Interstitiums durch massiv überblähte Alveolen.

Abb. 9: Lunge eines Rattenweibchens (eine Woche vor dem Geburtstermin), behandelt mit Partusisten ^{R} und Decortilen ^{R} in klinischer Dosierung

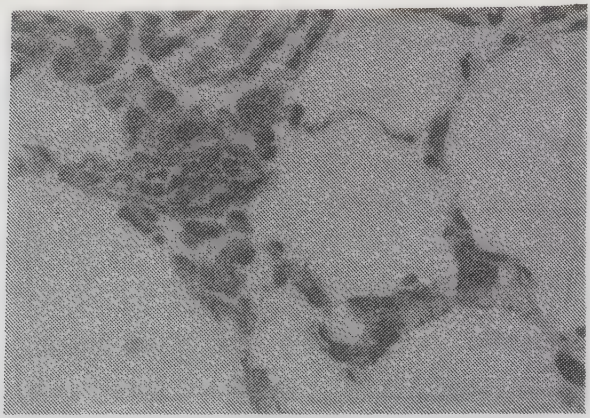
Vergrößerung : 120-fach



Überblähte Alveolen und interstitielle Zellvermehrung in gleichmäßiger Ausprägung.

Abb. 10: Lunge einer männlichen Ratte, behandelt mit Fortecortin^{R} in klinischer Dosierung

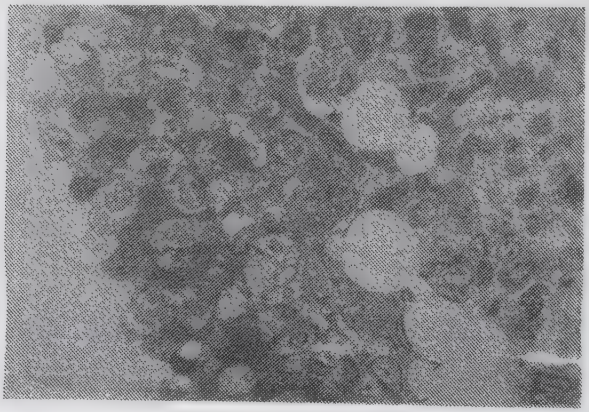
Vergrößerung : 620-fach



Normale histologische Struktur des Lungengewebes.

Abb. 11: Lunge eines Rattenweibchens (eine Woche vor dem Geburtstermin), behandelt mit Partusisten ^{R} in 10-fach höherer Dosierung

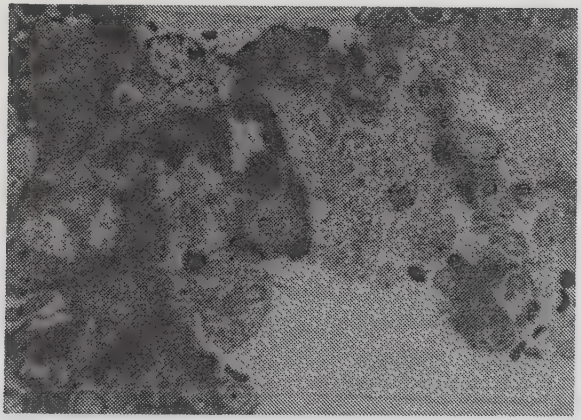
Vergrößerung : 620-fach



Im Lungenparenchym finden sich vereinzelt epitheloide Zellen sowie Schaumzellen. Links im Bild der Anschnitt eines Bronchiolus respiratorius.

Abb. 12: Lunge eines Rattenweibchens (eine Woche vor dem Geburtstermin), unbehandelt

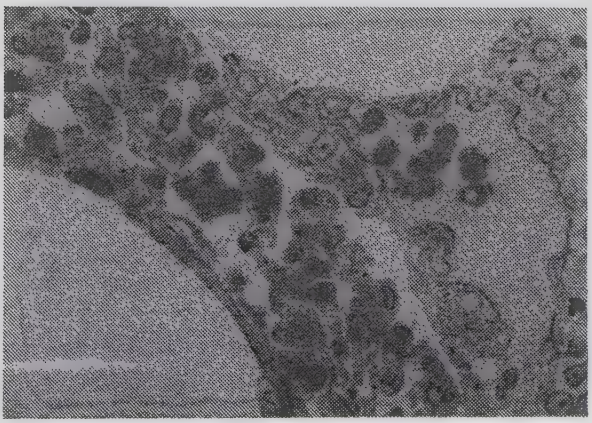
Vergrößerung : 620-fach



Anhäufung von Schaumzellen im Alveolarepithel.

Abb. 13: Lunge eines Rattenweibchens (eine Woche vor dem Geburtstermin), behandelt mit Partusisten ^{R} in klinischer Dosierung

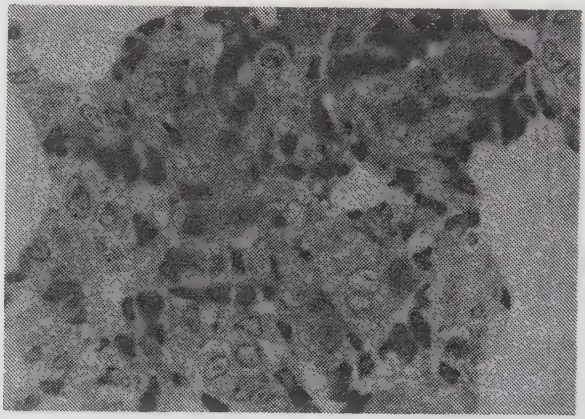
Vergrößerung : 620-fach



Pathologisch verändertes interstitielles Lungengewebe mit Granulocyten, Plasmazellen und Makrophagen.

Abb. 14: Lunge eines Rattenweibchens (eine Woche vor dem Geburtstermin), behandelt mit Partusisten R in 5-fach höherer Dosierung

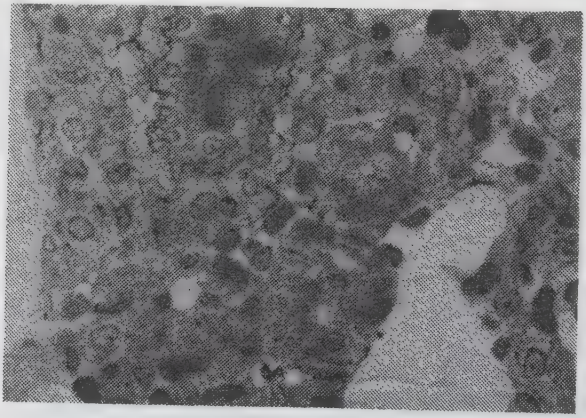
Vergrößerung : 620-fach



Man erkennt hier den zweiten Typ der Makrophagen mit kräftig basophilen Granula.

Abb. 15: Lunge eines Rattenweibchens (eine Woche vor dem Geburtstermin), behandelt mit Partusisten R und Fortecortin R in klinischer Dosierung

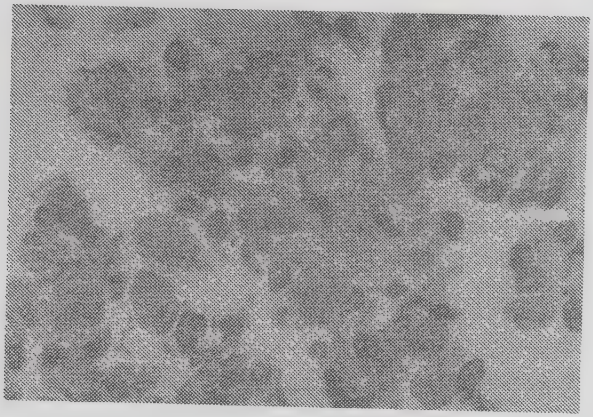
Vergrößerung : 620-fach



Perivasales Ödem und Anhäufung von Granulocyten.

Abb. 16: Lunge eines Rattenweibchens (eine Woche vor dem Geburtstermin), behandelt mit Partusisten ^{R} und Fortecortin ^{R} in 5-facher Dosierung

Vergrößerung : 620-fach



Hier überwiegen Schaumzellen und Plasmazellen als besonderer Zelltyp. Schaumzellen häufig losgelöst von der Alveolarepithelzellwand.

E. DISKUSSION

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die morphologischen Veränderungen in der Histologie der Lungen männlicher und weiblicher tragender Ratten nach Therapie mit Tokolytika und Kortikosteroiden untersucht. Anlaß dazu waren klinische Berichte über das Auftreten von Lungenödemen bei schwangeren Frauen, die aufgrund einer drohenden Frühgeburt mit Tokolytika einerseits und Glukokortikoiden zur Verhinderung des Membransyndroms des Neugeborenen andererseits behandelt worden waren (BENDER, GOECKENJAN, MEGER und MÜNTEFERING, 1977; STUBBLEFIELD, 1978; TINGA und AARNOUDSE, 1979, BABENERD und Flehr, 1979; CONRADT, WEIDINGER und WIEST, 1979). Das Auftreten von Lungenödemen wurde erst beobachtet, als man damit begonnen hatte, zusätzlich zu den Tokolytika Glukokortikoide zu applizieren, um die Lungenreifung des Feten zu fördern (BABENERD und FLEHR, 1979). Diese pulmonale Nebenwirkung trat damit auch noch zu den negativen Nebenerscheinungen durch die Tokolytika selbst hinzu: Muskelzittern, Nausea, Unruhe, Hitzegefühl, Übelkeit, Anstieg der Pulsfrequenz, desgleichen auch Stoffwechselveränderungen (CARSTENSEN und HAFERKORN, 1979).

Unsere Untersuchungen wurden in drei Gruppen durchgeführt: alleinige Therapie mit Tokolytika bzw. Glukokortikoidhormonen und als drittes dann beide pharmakologischen Gruppen im Sinne der kombinierten Therapie.

Vorangestellt werden muß, daß die Präparate nicht ideal fixiert wurden, also nicht Perfusions fixiert, sondern eine Immersionsfixierung angewendet wurde. Da aber alle Versuchsgruppen in der gleichen Art und Weise behandelt wurden, erhalten die Bilder im Vergleich doch eine Aussagekraft.

Das herausragende Ergebnis dieser Untersuchungen ist, daß alle schwangeren Rattenweibchen schon vor dem Beginn der Therapie (somit alle Kontrolltiere) ausnahmslos massive Befunde in der Histologie der Lunge aufweisen. Ursache hierfür ist wohl die Belastung des mütterlichen Organismus durch die Schwangerschaft selbst, da die physiologische Anpassung an die erhöhte Leistungsanforderung nicht selten zu einer pathologischen Entgleisung führt (KNÖRR et al; 1977).

Der zweite wichtige Hauptbefund ist, daß bei lichtmikroskopischer Betrachtung der männlichen Rattenlungen bei keinem der eingeschlagenen Therapiewege jemals grobe Veränderungen in der Histologie der Lunge zu beobachten sind. Selbst bei der 10-fachen der klinischen Dosierung werden in keiner Versuchsgruppe pathologische Lungenbefunde entdeckt.

Dies schließt keineswegs aus, daß elektronenmikroskopische Untersuchungen an genauso behandelten Tieren ultrastrukturelle Veränderungen zeigen (LÄMMLEIN; 1981), die lichtmikroskopisch noch nicht zu beobachten sind.

Vergleicht man die Ergebnisse der alleinigen Tokolytika bzw. Glukokortikoidtherapie, läßt sich feststellen, daß die pathologischen Veränderungen in den Lungenparenchymen der schwangeren Ratten bei den ß-Sympathomimetika wesentlich stärker in Erscheinung traten. Eine Dosisabhängigkeit gab es im Gegensatz zu den Steroidhormonen bei der Verabreichung der Tokolytika nicht. Entsprechendes konnte auch LÄMMLEIN (1981) in seinen elektronenmikroskopischen Untersuchungen an männlichen Ratten feststellen.

Dagegen konnten wir in unseren Untersuchungen keine Abschwächung der tokolytischen Nebenwirkung durch Dexamethason-Gaben feststellen, wie dies von LÄMMLEIN (1981)beschrieben wird.

KORDS (1976) konnte zeigen, daß schon nach 30-60 Minuten nach Beginn der Infusion von Fenoterol eine Antidiurese ausgelöst wurde. In diesem Zusammenhang sind Beobachtungen von Interesse, die zeigen, daß nach Verabreichung von Isoproterenol in kürzester Zeit eine Wasserretention im Speicheldrüsengewebe stattfindet (WINCKLER, persönl. Mitteilungen).

Der Pathomechanismus, der zur Ausbildung eines Lungenödems bei der kombinierten Therapie führt, ist letztlich noch ungeklärt. GROSPIETSCH et al. (1980) vermuten eine Überwässerung, da bei Patientinnen, die in ein Lungenödem kamen, häufig eine hohe intravenöse und orale Flüssigkeitszufuhr nachgewiesen werden konnte. Deshalb erscheint zur Prophylaxe des Lungenödems eine knapp bemessene Flüssigkeitszufuhr sinnvoll zu sein (BABENERD und FLEHR; 1979).

Als Ursache für die antidiuretische Wirkung des Fenoterols vermuten KORDS et al. (1976) eine endogene ADH-Freisetzung.

Eine Potenzierung dieser Effekte tritt dann auf, wenn gleichzeitig zu den Tokolytika noch Glukokortikoidhormone verabreicht werden (GOESCHEN et al., 1981; BABENERD und FLEHR; 1979). TINGA und AARNOUDSE (1979) vermuten in diesem Zusammenhang eine durch die Kortikosteroide hervorgerufene Retention von Natrium und Wasser. Dagegen sprechen KUSCHINSKY und LÜLLMANN (1976) den Glukokortikoidhormonen Betamethason und Dexamethason gerade diese Eigenschaft weitgehend ab.

GOESCHEN et al. (1981) empfehlen deshalb zur Verringerung der Nebenwirkungen möglichst kurz wirksame Kortikosteroide zu verwenden und diese auch noch so niedrig zu dosieren, daß bei ausreichender Lungenreifeförderung keine unerwünschten Begleiterscheinungen auftreten.

GROSPIETSCH, FENSKE und KUHN (1980) belegen in einer Untersuchung an Kaninchen, daß Herzmuskelnekrosen und die dadurch bedingte kardiale Dekompensation nach Gabe von Fenoterol an einer pulmonalen Insuffizienz nicht schuldig sind. In der gleichen Untersuchung wurde festgestellt, daß bei steigenden Flüssigkeitszufuhren bei der Fenoteroltherapie die Wasserretention in der Lunge zunahm.

In unseren Untersuchungen fand keine Auswertung der Zunahme des Wassergehaltes in der Lunge statt, aber es wurde bei den therapierten weiblichen Ratten eine mehr oder weniger starke Zellvermehrung gefunden.

Da im Gegensatz zu den Untersuchungen von GROSPIETSCH et al. (1980) - deren Versuche gingen über 24 Stunden - unsere Pharmaka über 5 Tage verabreicht wurden, kann man vermuten, daß am Beginn der Fenoterolbehandlung die Wasserretention überwiegt, während nach längerer Therapiedauer die Zellvermehrung (Makrophagen, sekundäre Pneumocyten) im Vordergrund steht. Dies wird erhärtet durch die Feststellung von GROSPIETSCH et al. (1980), daß sich unter einer Fenotheroltherapie nach 48 Stunden die Harnausscheidung langsam wieder normalisiert.

Man muß deshalb annehmen, daß nach längerer Einwirkung aller von uns untersuchten Pharmaka die ödematöse Durchtränkung des Lungengewebes durch Zellinfiltrate organisiert wird, wie zum Beispiel bei der "Carnifizierung" der Lunge bei Pneumonie.

In diesem Zusammenhang sind die unseres Wissens von uns erstmals beschriebenen Veränderungen im Lungenparenchym weiblicher schwangerer Ratten von großer Bedeutung. Dahingestellt sein mögen die Gründe für solche Befunde, die allein durch die Schwangerschaft selber hervorgerufen werden. Diese pathologischen Befunde werden - wie beschrieben - in den Versuchsreihen mehr oder weniger stark modifiziert.

Das Lungenparenchym männlicher Ratten zeigt dagegen bei lichtmikroskopischer Betrachtung vor und nach den verschiedenen Therapiewegen keinerlei Veränderungen, die von der normalen Histologie der Lunge abweichen.

Die Schwangerschaft selber ist also die wesentliche Voraussetzung für die beschriebenen Wirkungen jener Pharmaka.

Nachzuprüfen bleibt, inwieweit der zwischen schwangeren und männlichen Ratten beobachtete Unterschied in der Reaktion auf die genannten Pharmaka sich auch an weiblichen, jedoch nicht schwangeren, in gleicher Weise therapierten Ratten bestätigen läßt.

F. LITERATURVERZEICHNIS

1. BABENERD, J., FLEHR, I.
   Mütterliche Zwischenfälle unter Tokolyse mit Fenoterol.
   Med. Welt 30 (1979) 537

2. BENDER, H.G., GOECKENJAN, G., MEGER, CH., MÜNTEFERING, H.
   Zum mütterlichen Risiko der medikamentösen Tokolyse mit Fenoterol (Partusisten R).
   Geburtsh. u. Frauenheilkunde 37, 665-674
   Thieme, Stuttgart, 1977

3. CARSTENSEN, M., HAFERKORN, D.
   Komplikationen im Zusammenhang mit der Verabreichung von ß-Sympathikomimetika.
   Arch. Gynäk. 228 (1979) 143

4. CONRADT, A., WEIDINGER, H., WIEST, W.
   Schweres Lungenödem unter Tokolyse: Entdeckung kausaler Faktoren durch "Präventionsprogramm".
   Arch. Gynäk. 228 (1979) 144

5. FIEGEL, G.
   Kortikoidnebenerscheinungen
   Schattauer Verlag, 1979

6. FORTH, W., HENSCHEL, D., RUMMEL, W.
   Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.
   Wissenschaftsverlag, Bibliographisches Institut, 1979

7. FRÖHLICH, H.
   Klinische Erfahrungen bei der Behandlung der drohenden Frühgeburt mit einem ß-Mimetikum.
   Z. Geburtsh. Perinat. 177 (1973) 251-262

8. GERNER, R., HALBERSTADT, E., WINCKLER, J.
   Tierexperimentelle Untersuchungen zur Pathogenese des Lungenödems unter Tokolytika und Glukokortikoiden.
   Arch. Gynäk. 228 (1979) 145

9. GERNER, R.,
HALLERSTEDT, F.,
FORSTNER, H.-P.

In vivo und in vitro Untersuchungen zur Wirkung von Decortilen R (16-Methylenprednisolon) auf die Lezithinsynthese der fetalen Lunge.
Z. Geburtsh. Perinat. 180 (1976) 183-188

10. GERNER, R.

Untersuchungen zur Prophylaxe des Membransyndroms.
Habilitationsschrift, Frankfurt/Main 1976

11. GOESCHEN, K.,
DUDENHAUSEN, J.W.,
SALING, E.

Erfolg und Komplikationen bei präunataler Lungenreifeförderung mit Kortikosteroiden; eine Frage der Dosierung?
Geburtsh. und Frauenheilkunde 41 (1981) 42-44

12. GROSPIETSCH, G.,
FENSKE, M.,
KUHN, W.

Auftreten von Lungenödemen ohne Herzmuskelnekrosen unter ß2-Sympathomimetischer Therapie mit Fenoterol (Tierexp. Untersuchungen am Kaninchen).
Z. Geburtsh. Perinat, 184 (1980) 328-338

13. GROSPIETSCH, G.,
GIRNDT, J.,
FENSKE, M.,
KUHN, W.

Zur Frage des Lungenödems bei der tokolytischen Therapie.
Geburtsh. und Frauenheilkunde 40 (1980) 55

14. GROSPIETSCH, G.,
GIRNDT, J.,
KUHN, W.,
BIEREIGEL, U.

Einfluß der tokolytischen Therapie auf den Wasserhaushalt.
Arch. Gynäk. 228 (1979) 141

15. JUNG, H.,
ABRAMOWSKI, P.,
KLÖCK, F.K.,
SCHWENZEL, W.

Zur Wirkung - und ß-adrenergischer Substanzen am menschlichen Uterus und Nebenwirkungen auf Mutter und Kind.
Geburtsh. und Frauenheilkunde 31 (1971) 11

16. JUNG, H.

Methoden der pharmakologischen Geburtserleichterung und Uterus-Relaxation.
Internationales Symposion, Bad Aachen, 1970
Thieme, Stuttgart, 1971, 130-140, 155-159

17. JUNG, H., FRIEDRICH, E.

Fenoterol (Partusisten R) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie.
Thieme, Stuttgart, 1978

18. KNÖRR, KNÖRR-GÄRTNER, BELLER, LAURITZEN,

Lehrbuch der Geburtshilfe und Gynäkologie.
Springer-Verlag, 1977

19. KORDS, H., SCHEITZA, E., RODT, C.H.

Nierenfunktion und renaler Wasser- und Elektrolyttransp. bei intravenöser Behandlung mit dem Tokolytikum Fenoterol (Partusisten R).
Z. Geburtsh. Perinat. 180 (1976) 266-270

20. KORDS, H.

In vitro Wirkungen von Fenoterol (Partusisten R) auf die fetale und materne Herzfrequenz.
Z. Geburtsh. Perinat. 179 (1975) 37-39

21. KORDS, H.

Kreislaufwirkungen, Placentapassage, Pharmakokonetik und Metabolismus von Fenoterol (Partusisten R) beim trächtigen Meerschweinchen.
Z. Geburtsh. Perinat. 179 (1975) 30-36

22. KUSCHINSKY, G.,

Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie.
Thieme, Stuttgart, 1981

23. LÄMMLEIN, CH.

Ultrastrukturelle Untersuchung morphologischer Veränderungen an der Lunge männlicher Ratten nach Verabreichung des Tokolytikums Fenoterol (Partusisten R) sowie des Steroidhormons Dexamethason (Fortekortin R).

Diss. Schrift, 1981

24. LEHMANN, V.

Einwirkung auf den maternen und fetalen Stoffwechsel, Säure-Basen-Haushalt und die Blutgase bei dem therapeutischen Einsatz von Partusisten R unter der Geburts.

Z. Geburtsh. Perinat. 181 (1977) 20-24

25. MOSLER, K.H.,
ROSENBOOM, H.G.

Neuere Möglichkeiten einer tokolytischen Behandlung in der Geburtshilfe.

Z. Geburtsh. Perinat. 176 (1972) 85-96

26. RICHTER, R.

Wirksamkeit der Langzeittokolyse mit Betamimetika zur Behandlung der drohenden Frühgeburt.

Z. Geburtsh. Perinat. 182 (1978) 417-423

27. RUPPIN, E.,
RUPPIN, J.,
CHELIUS, H.H.

Die Behandlung des drohenden Abortes mit Fenoterol-Hydrobromid.

Geburtsh. u. Frauenheilkunde 41 (1981) 218-221

28. SCHWENZEL, W.,
JUNG, H., LEHMANN, H., ETZRODT, A., STICHERLING, C., KURZ, K., LIEDTKE, B., CHANTRAINE, H.

Erste Erfahrungen mit der praenatalen Beeinflussung der kindlichen Lungenreife durch Betamethason.

Z. Geburtsh. Perinat. 179 (1975) 45-52

29. STAUDACH, A.

Tokolyse bei drohender Frühgeburt: Indikationsgrenzen - Erfolgsbeurteilung - Fehlerquellen.

Z. Geburtsh. Perinat. 185 (1981) 84-88

30. STUBBLEFIELD, P.G.

Pulmonary edema occuring after therapy with dexamethasone and terbutaline for premature labour: A case report.

Am. J. Obstet. Gynec. 132, 341-343, 1978

31. SZABÓ, I.M., CSABA, I.F., NOVÁK, P.F., DROGZGYIK, I.A.

Effect of Antenatal Glucocorticoid Administered in a Single Dose on the Incidence of RDS in Premature Infants.

Z. Geburtsh. Perinat. 182 (1978) 219-223

32. TINGA, D.J., AARNOUDSE, J.G.

Post-partum Pulmonary Oedema associated with preventive Therapy for Premature Labour.

The Lancet, 1026, 1979

33. WARKENTIN, B

Die uterine Aktivität unter Tokolyse durch ein ß-Sympathomimeticum.

Z. Geburtsh. Perinat. 180 (1976) 230-233

34. WEIDINGER, H., WIEST, W.

Die Auswirkungen langandauernder Wehenhemmung mit Isoptin ^{R} und Th 1165a auf Herz-, Kreislauf-, Organ- und Stoffwechselparameter der Mutter.

Z. Geburtsh. Perinat. 177 (1973) 238-244

35. WEIDINGER, H., WIEST, W.

Modellvorstellung zur Wirkung beta-sympathikomimetischer Substanzen.

Z. Geburtsh. Perinat. 177 (1973) 223-232

36. WEIDINGER, H., WIEST, W.

Die Behandlung des Spätabortes und der drohenden Frühgeburt mit Th 1165a in Kombination mit Isoptin ^{R}.

Z. Geburtsh. Perinat. 177 (1973) 233-237

37. UNBEHAUN, V., CONRADT, A., SCHLOTTER, C.M., SCHNEIDER, V.

Stoffwechselveränderungen während Infusion von Th 1165a.

Z. Geburtsh. Perinat 178 (1974) 118-127

DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. med. J. WINCKLER herzlichen Dank für das Überlassen des Arbeitsplatzes und Materials und für seine bereitwillige Unterstützung und Förderung dieser Arbeit.

Mein Dank gilt auch der freundlichen Mitarbeit des Fotografen B. VOM SCHEMM bei der Herstellung der Bilddokumentation und FRAU I. PFLUG bei der Arbeit im histologischen Labor.

LEBENSLAUF

Am 10. August 1955 wurde ich in Kassel als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Karl-Ernst Walz und seiner Ehefrau Ursula, geb. Sachse, geboren.

Von 1962 bis 1966 besuchte ich die Volksschule IV in Heide und im Anschluß daran das Heisenberg-Gymnasium in Heide. Mein Abitur bestand ich dann im Sommer 1974.

Nach der Ableistung meines Grundwehrdienstes bei der Bundeswehr begann ich im Sommersemester 1976 mit dem Studium der Biochemie an der Universität Tübingen. Im Wintersemester 1976/77 studierte ich dann an der Universität in Gent/Belgien Zahnmedizin und legte im Frühjahr 1977 an der Universität Bonn mein Vorphysikum ab. Ab dem dritten Semester studierte ich dann an der Universität in Marburg weiter das Fach der Zahnmedizin und bestand auch dort mein Physikum im Sommer 1978. Meine klinische Ausbildung begann ich an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main, an der ich im Sommer 1981 meine zahnärztliche Prüfung mit der Note "sehr gut" bestand.

Seit September 1981 arbeite ich in Idstein als Assistenzzahnarzt.

Rainer Walz

(Rainer Walz)

EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

Histologische Untersuchungen über Veränderungen an der Lunge männlicher und weiblicher, tragender Ratten nach Gabe von Partusisten R, Dilatol R, Fortecortin R, Celestan R, Decortilen R

im Zentrum der Morphologie des anatomischen Institutes unter Leitung von Herrn Professor Dr. med. Jürgen Winckler mit Unterstützung von Frau J. Pflug und Herrn vom Schemm ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher in keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät bzw. Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Flörsheim, den 10. 10. 82

Rainer Walz

(Rainer Walz)

KOCZY-DRUCK, Oppenheimer Landstr. 29, 6 Ffm., Tel. 62 21 91